

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

UČINKOŠĆI PRIRODNIH SASTAVNICA NA HEMATOPOEZU
EFFECT OF NATURAL PRODUCTS ON HEMATOPOIESIS

SEMINARSKI RAD

Marija Pinteri
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: Prof.dr.sc Nada Oršolić

Zagreb, 2011

SADRŽAJ:

1.UVOD.....	3
2. PROCES HEMATOPOEZE	4
2.1 KRVNE STANICE.....	7
3.PRIRODNE SASTAVNICE	12
3.1 TERPENI	13
3.2 TVARI KOJE SADRŽE DUŠIK	15
3.3 FENOLNI SPOJEVI.....	17
3.4 BILJNI PRIPRAVCI	22
4.ZAKLJUČAK.....	23
5.LITERATURA	24
6.SAŽETAK	26
7.SUMMARY.....	27

1.UVOD

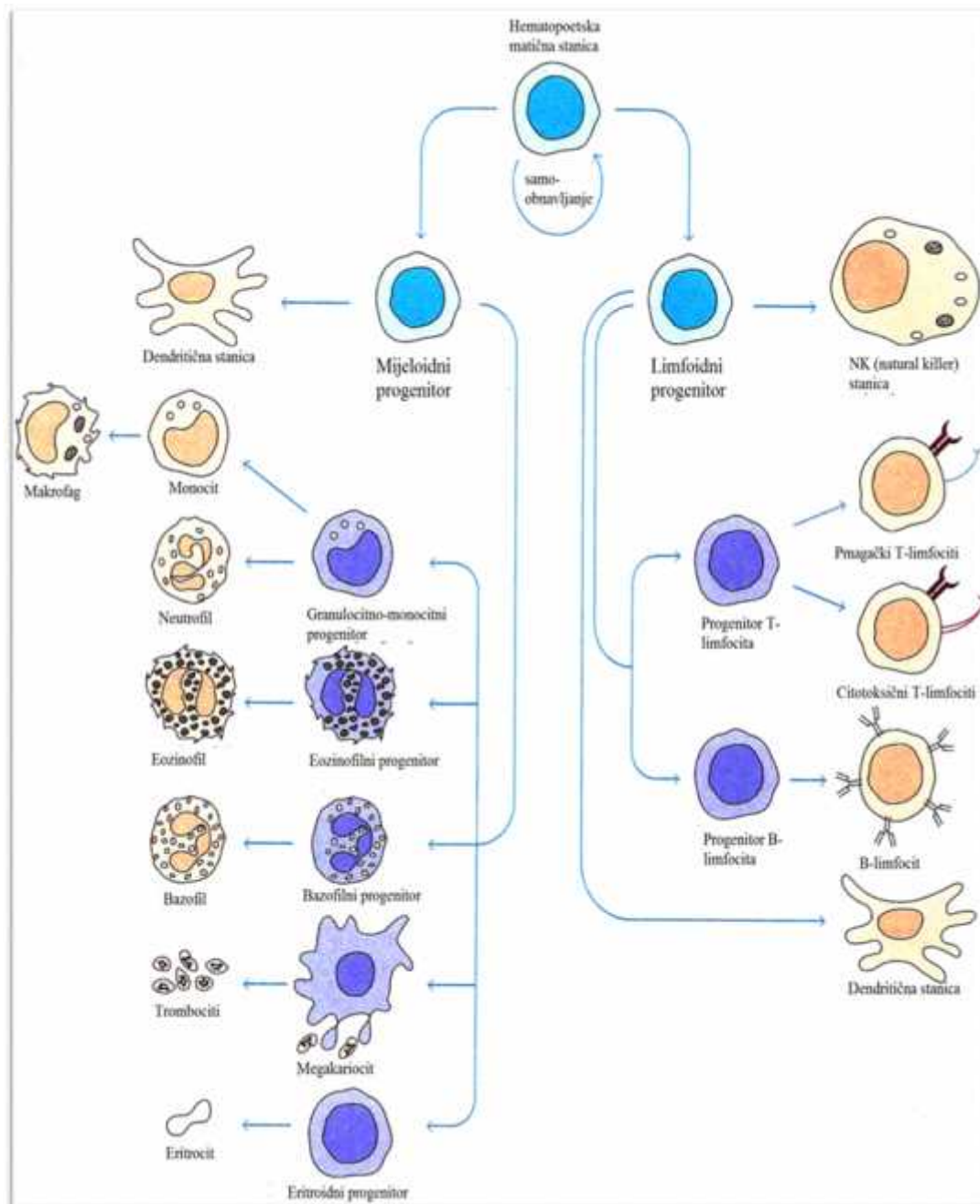
[illegible]

Ljudski rod proučava i koristi biljke u medicinske svrhe tisuće ljeta ima. Shvaćanje imunološkog sustava i lijekova te njihove mehanizacije napredovalo je s vremenom, a medicinske biljke su i dalje dominantni izvor lijekova u mnogim područjima medicine zbog svog visokog sadržaja ljekovitih sastavnica. Dakle, biljni proizvodi (prirodne sastavnice) su izniman izvor ljekovitih tvari zbog visokog sadržaja biološki aktivnih komponenti (Holderness i sur. 2008). Prirodne sastavnice (sekundarni metaboliti) su tvari sintetizirane u sekundarnim reakcijama iz primarnih metabolita (Buchanan, 2000). Primarni metaboliti sudjeluju u brojnim metaboličkim procesima bitnim za prehranu i rast, dok sekundarni metaboliti (prirodne sastavnice) sudjeluju u mehanizaciji izmeću biljke i okoliša. Ovisno o biosintezi biljne prirodne sastavnice se mogu podijeliti u tri velike skupine: terpeni, spojevi koji sadrže dušik (alkaloidi) i fenolni spojevi (Pevalek-Kozlina, 2003).

2. PROCES HEMATOPOEZE

Sve krvne stanice potječu od hematopoetske matične stanice. Matične stanice su samoobnavljajuće i mogu se diferencirati u druge tipove stanica. Proces hematopoeze, formiranje i razvoj bijelih i crvenih krvnih stanica u ljudi započinje u žumanjaku i tijekom prvih tjedana razvoja. Tijekom trećeg mjeseca embrionalnog razvoja hematopoetske matične stanice migriraju u fetalnu jetru, a zatim u slezenu. U tim organima se odvija proces hematopoeze do sedmog mjeseca embrionalnog razvoja kada se počinje primarno odvijati u koštanoj srži do kraja embrionalnog razvoja, te nakon rođenja pa sve do smrti. Hematopoetska matična stanica je multipotentna ili pluripotentna i njenom diferencijacijom dobijemo sve krvne stanice (eritrocite, granulocite, monocite, mastocite, limfocite i megakariocite) (Slika 1.). Diobom matične stanice nastaju dvije stanice: jedna od kojih će se jedna razviti u matičnu stanicu, a od druge nastaje limfoidna progenitorska stanica ili mijeloidna progenitorska stanica. Progenitorske stanice su izgubile mogućnost samoobnavljanja i diferenciraju se u smjeru mijelopoeze ili limfopoeze. Smjer u kojem će se razviti progenitorska stanica ovisi o utjecaju određenih citokina. Limfoidna progenitorska stanica daje B i T limfocite te NK (natural killer) stanice i neke dendritične stanice. Mijeloidna progenitorska stanica daje eritrocite, granulocite (neutrofile, eozinofile, bazofile), monocite i megakariocite (Kuby, 2007).

U procesu mijelopoeze prva progenitorska stanica koja nastaje iz hematopoetske matične stanice je stanica koja tvori kolonije (engl. colony-forming unit; CFU) iz koje nastaju granulociti, eritrociti, monociti i megakariociti (CFU-GEMM). IL-3 (interleukin 3) i GM-CSF su potrebni za induciranje stanice u jedan od pet mogućih putova te su još potrebni u daljnjoj diferencijaciji granulocita i monocita. Eritrociti nastaju iz BFU-E (engl. erythrocytic burst-forming unit) koja nastaje iz CFU-GEMM pod utjecajem eritropoetina (EPO). Eozinofili diferenciraju iz CFU-Eo pod utjecajem GM-CSF, IL-3 i IL-5. Neutrofile i monociti nastaju iz iste progenitorske stanice CFU-GM pod utjecajem G-CSF odnosno M-CSF. GM-CSF i M-CSF te drugi citokini (IL-1, IL-4 i IL-6) potiču diferencijaciju monocita u makrofage. Ove faktore izlučuju stromalne stanice koštane srži, ali još i zreli oblici diferenciranih mijeloidnih i limfoidnih stanica (Roitt, 1996).



Slika1. Krvne stanice i njihovi progenitori (preuzeto od Kuby, 2007)

Procesom limfopoeze nastaju limfociti B i T, kao i NK stanice. Razvoj B-limfocita započinje u koštanoj srži gdje iz limfoidne progenitorske stanice prvo nastaju pro-B-stanica i pre-B-stanica. Mnogi citokini i faktori rasta (primjerice TNF, IL-1, IL2, IL-6, IL-7, IL-10, INF) usmjeravaju razvoj i diferencijaciju B-stanica. Nakon što napuste koštanu srž odlaze u krv i sekundarne limfne organe (splezena, limfni čvorovi te limfno tkivo uz probavni, dišni, mokraćno-spolni sustav, serozne šupljine i jetru) (Munker, 2007). U doticaju s antigenom B-stanice diferenciraju se u plazma stanice ili B-memorijske stanice. Kod razvoja T-limfocita

prekursorske stanice migriraju iz koštane srži u timus pod utjecajem kemotaksijskih signala emitiranih iz timusa. Stanice u timusu (timociti) diferenciraju pod utjecajem epitelnog mikrookoliša. Limfociti prolaze kroz tri stadija sazrijevanja tijekom kojih dolazi do promjena površinskih antigena. Mnogi citokini utječu na razvoj T-limfocita (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- ...) (Roitt, 1996). NK stanice također pripadaju limfoidnom razvoju iako imaju neka obilježja mijeloidne linije (Munker, 2007).

U koštanoj srži hematopoetske stanice rastu i sazrijevaju u matriksu koji stvaraju stromalne stanice. One su nehematopoetske stanice koje podržavaju rast i diferencijaciju hematopoetskih stanica. Stromalne stanice uključuju masne stanice, endotelne stanice, fibroblaste i makrofage. Utječu na diferencijaciju pružajući i mikrookoliš koji se sastoji od vanstanih faktora i faktora/ imbenika koji stimuliraju rast i diferencijaciju (Tablica 1). Mnogi od hematopoetskih faktora rasta su topivi agensi koji difuzijom dolaze do ciljnih stanica, a ostali su membranske molekule na površini stromalnih stanica koji zahtijevaju stanični kontakt i stromalne stanice. Prilikom infekcije hematopoezu stimuliraju aktivirani makrofagi i T stanice proizvodnjom hematopoetskih faktora rasta (Kuby, 2007). Dokazana su dva koncepta koja zajedno funkcioniraju prilikom ekspresije gena. Prvi je da postoji skup gena koji funkcionira zajedno kako bi se održala pluripotentnost matičnih stanica. Prema drugom konceptu moguće je razlika između matične stanice i njenog usmjerenijeg potomka u tome što matične stanice imaju nisku ekspresiju različitih gena specifičnih za pojedine linije, a usmjerene stanice imaju trajno utišane gene drugih linija. To saznanje je u skladu s relativno novim shvaćanjem hematopoetske diferencijacije kao posljedice ne samo pozitivnog djelovanja specifičnih transkripcijskih faktora na usmjeravanje, već djelovanje tih istih linijski specifičnih transkripcijskih faktora represivno na ostale linije (Krause, 2002).

Naziv citokina	Simbol	Ciljne hematopoetske stanice
imbenik stimulacije kolonija granulocita i makrofaga	GM-CSF	Makrofazi, neutrofili, eozinofili, megakariociti, oligopotentni progenitori
imbenik stimulacije kolonija granulocita	G-CSF	Makrofazi, neutrofili
imbenik stimulacije kolonija makrofaga	M-CSF	Makrofazi, neutrofili
imbenik stimulacije multipotentnih stanica	Multi-CSF (IL-3)	Makrofazi, neutrofili, eozinofili, bazofili, megakariociti, pluripotentne matične stanice
Interleukin 1	IL-1	Matične stanice, endotelne stanice, T i B limfociti
Interleukin 2	IL-2	T i B limfociti
Interleukin 4	IL-4	T i B limfociti
Interleukin 5	IL-5	B limfociti, eozinofili
Interleukin 6	IL-6	T i B limfociti, granulociti, multipotentni progenitori
Interleukin 7	IL-7	T i B limfociti
Eritropoetin	Epo	Eritrociti
Interferon	IFN-	T i B limfociti, NK stanice
Interferon	IFN-	B limfociti, NK stanice
Interferon	IFN-	NK stanice, B stanice, endotelne stanice
Transformirajući i imbenik rasta	TGF-	NK stanice, T i B limfociti, endotelne stanice, fibroblasti
imbenik nekroze tumora	TNF	Makrofazi, T i B limfociti, endotelne stanice, fibroblasti

**Ta
blica 1.**
Citokini i ciljne hematopoetske stanice.

*preuzeto od Oršoli , 2009.

2.1 KRVNE STANICE

Limfociti B - slovo B potječe od mjesta sazrijevanja koje je *bursa Fabricii* u ptica odnosno koštana srž (engl. *bone marrow*) u sisavaca. Nositelji su humoralne imunosti. Zreli B limfociti se razlikuju od ostalih stanica po sintezi i izražavanju imunoglobulina (protutijela) na površini stanice, koji služe kao receptori za antigen. Svaki od otprilike $1-5 \times 10^5$ molekula

protutijela na membrani jedne stanice ima identično vezno mjesto za antigen. Limfociti B izražavaju još mnogo drugih različitih receptora na membrani (primjerice B220, antigene MHC-II (engl. major histocompatibility complex; MHC), CD40 (engl. cluster designation; CD), CR1, CR2...). Međureakcija između antigena i protutijela ili međureakcija s T-limfocitima i makrofagima selektivno inducira aktivaciju i diferencijaciju B-staničnih klonova. U ovom procesu tijekom 4 do 5 dana dolazi do umnažanja i diferencijacije stanica pri čemu nastaju plazma stanice i memorijske stanice. Plazma stanice sintetiziraju i luče protutijela, a memorijske stanice izražavaju povećanu gustoću imunoglobulinskih receptora (Kuby, 2007).

Limfociti T - slovo T također potječe od mjesta sazrijevanja timusa. Kao i B limfociti sadrže membranske receptore za antigene. T-stanični receptor (TCR), za razliku od imunoglobulina na B limfocitima, ne prepoznaje slobodni antigen nego antigen vezan na vlastiti MHC kompleks. Dakle, osnovna razlika između humoralne i stanične imunosti je u tome što su B stanice sposobne vezati slobodni antigen dok T stanica može vezati samo antigen predodređen na vlastitim stanicama (antigen predodređenim stanicama). Sve subpopulacije T-limfocita imaju TCR receptor, kompleks polipeptida koji uključuje CD3, a većina se može razlikovati po prisutnosti CD4 ili CD8 membranske molekule. Uz te, većina zrelih T-limfocita ima CD28 i CD45 membranske molekule. CD4 se nalazi na pomagalim limfocitima T i prepoznaje antigene MHC-II, a CD8 je prisutan na citotoksičnim i supresorskim T-limfocitima te prepoznaje antigene MHC-I. Nakon aktivacije pomagalim T-limfociti se dijele i daju klonove efektornih stanica, od kojih je svaka specifična za isti antigen MHC-II. Ove stanice luče niz različitih citokina koji imaju glavnu ulogu u aktivaciji B stanica, T stanica i ostalih stanica koji sudjeluju u imunom odgovoru. Prema lučenju različitih citokina postoje TH1 koji luče citokine koji podržavaju upalu i aktiviraju primarno određene T stanice i makrofage te TH2 koji utječu na aktivaciju B-limfocita i imunološki odgovor koji ovisi o protutijelima. Citotoksični T-limfociti imaju sposobnost prepoznavanja i eliminiranja promijenjenih vlastitih stanica. Regulacijski (supresorski) T-limfociti imaju ulogu u potiskivanju imunosne reakcije. NK-T stanice imaju karakteristike i T i NK stanica: imaju TCR receptore poput T-limfocita, no za razliku od njih reagiraju s CD1 molekulama radije nego s MHC I ili II. Mogu ubijati stanice, lučiti visoku količinu citokina potrebnih za povećanu proizvodnju protutijela i upalu kao i razvoj i ekspanziju citotoksičnih T-limfocita (Kuby, 2007).

NK (natural killer) stanice – imaju bitnu ulogu u obrani protiv tumorskih stanica i stanica zaraženih virusima. Nemaju membranske molekule i receptore za antigene stanica T i B. NK stanice svoje mete prepoznaju na dva načina: uz pomoć receptora na svojoj membrani prepoznaje promjene u MHC-I molekulama i neobičan profil površinskih antigena nekih tumorskih stanica i stanica zaraženih virusima; drugi način prepoznavanja ciljnih stanica je posljedica toga što neke tumorske stanice i stanice zaražene određenim virusima izlažu antigene protiv kojih postoje protutijela, pa imaju antitumorska i antivirusna protutijela vezana na površinu stanica. Uz pomoć CD16 biljega koji je receptor za Fc ulomak IgG NK stanice se mogu vezati na protutijela i uništiti ciljne stanice. Taj proces se zove citotoksična reakcija ovisna o protutijelu (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) (Kuby, 2007)

Monociti-makrofagi – monociti cirkuliraju u krvi, a makrofagi se nalaze u tkivu. Neki makrofagi su smješteni u određenom tkivu, a drugi ostaju pokretni odnosno slobodni makrofagi. Makrofage aktivira veliki spektar podražaja tijekom imunološkog odgovora. Fagocitoza antigena služi kao poticaj aktivirajućeg signala. Aktivirani makrofagi imaju visoku fagocitoznu aktivnost odnosno veću sposobnost ubijanja unesenih mikroba, veću sekreciju upalnih medijatora i veću sposobnost aktiviranja T stanica. Uz to, aktivirani makrofagi izlučuju različite citotoksične spojeve koji im pomažu pri eliminaciji patogena, uključujući i stanice inficirane virusima, tumorske stanice i unutarstanične bakterije. Aktivirani makrofagi pokazuju veću razinu MHC-II molekula što im omogućava veću učinkovitost kao antigen prezentirajuće stanice (Kuby, 2007).

Neutrofili – čine 50-70% cirkulirajućih bijelih krvnih stanica pa tako obično dolaze prvi na mjesto upale. Mnoge tvari koje nastaju na mjestu upale služe kao kemotaksijski faktori koji potiču nakupljanje neutrofila na mjestu upale. Neki od ovih kemotaksijskih faktora su neke od komponenti komplementa, komponente sustava zgrušavanja te nekoliko citokina koji ih aktivirani pomažu T limfociti i makrofagi. Kao makrofagi, neutrofili su također fagocitne stanice. Imaju segmentiranu jezgru i dvije vrste zrnaca u citoplazmi: primarna ili azurofilna zrnca sadrže hidrolaze, peroksidaze, lizozim, a sekundarna ili specifična zrnca sadrže kolagenazu, laktoferin, lizozim. Ova zrnca služe u fagocitozi za eliminaciju patogena (Kuby, 2007).

Eozinofili – fagocitne stanice koje, poput neutrofila, mogu migrirati iz krvi u tkiva. Njihova uloga u fagocitozi je puno manja od neutrofila. Smatra se da imaju ulogu u obrani od

parazitskih organizama. Tvari koje izluuju eozinofilna zrnca mogu oštetiti membranu parazita (Kuby, 2007).

Bazofili – nisu fagocitni granulociti. Oni otpuštaju farmakološki aktivne tvari. Ove tvari imaju veliku ulogu u alergijskim reakcijama (Kuby, 2007).

Mastociti – nalaze se u tkivima (koža, vezivno tkivo različitih organa, mukozno epitelno tkivo respiratornog, mokra no-spolnog i probavnog sustava). Poput bazofila, i ove stanice imaju veliki broj citoplazmatskih zrnaca koja sadrže histamin i druge farmakološki aktivne tvari. Smatra se da, uz krvne bazofile, imaju bitnu ulogu u razvoju alergija (Kuby, 2007).

Dendriti i stanice – dobile su ime po dugim membranskim nastavcima koje sliče dendritima živanih stanica. Postoji mnogo tipova dendritičkih stanica, iako većina zrelih ima istu ulogu u predoprecipitaciji antigena pomoćnim T limfocitima. Poznato je četiri tipa dendritičkih stanica: Langerhanove stanice, intersticijske dendritičke stanice, mijeloidne stanice i limfoidne dendritičke stanice. Sve te stanice izražavaju visoku razinu MHC-II i B7 molekula. Nezrele dendritičke stanice fagocitiraju ili endocitiraju patogen, preraduju antigene i predoprecipitaju pomoćnim T limfocitima. Nezrele i zrele Langerhansove i intersticijske stanice migriraju i limfne čvorove i tamo prezentiraju svoje antigene. Još jedan tip dendritičkih stanica, folikularne dendritičke stanice, ne potječu iz koštane srži i imaju drugu funkciju od ostalih dendritičkih antigenprednih stanica. One ne izražavaju na svojoj površini antigene MHC-II te stoga ne služe kao antigenpredne stanice. One se nalaze u limfnim čvorovima u obliku folikula koji su bogati B stanicama. Na svojoj površini izražavaju visoku razinu membranskih receptora za protutijela, što im omogućava vezanje kompleksa antigen-protutijelo. Međureakcija B stanica s ovim vezanim antigenom ima bitno djelovanje na funkciju limfocita B (Kuby, 2007).

Trombociti – njihova glavna uloga je u zgrušavanju krvi, a uz to su uključeni u imunološke odgovore, posebno u upalu. Nastaju iz megakariocita u koštanoj srži i sadrže zrnca. Ekspimiraju MHC-I molekule i receptore za IgG i receptor niskog afiniteta za IgE. Kada dođe do ozljede tkiva trombociti se priljepe na površinu oštećenog tkiva i oslobađaju tvari koje povećavaju permeabilnost, te tako čine faktore koji aktiviraju komplement te na kraju privlače leukocyte (Roitt, 1996).

Eritrociti – crvene krvne stanice koje prenose hemoglobin koji prenosi kisik iz pluća u tkiva. Druga uloga hemoglobina je da služi kao acidobazni pufer i čini 70% puferskog kapaciteta krvi. Za sazrijevanje eritrocita bitna su dva vitamina, vitamin B₁₂ i folna kiselina. Kada eritrociti sazriju u koštanoj srži odlaze u krvotok gdje cirkuliraju oko 120 dana. Iako nemaju jezgru, mitochondrije i endoplazmatski retikulum, imaju enzime koji mogu metabolizirati glukozu i na taj način dobivaju energiju (ATP). Većina eritrocita se degradira u slezeni gdje prolaze kroz crvenu pulpu (Guyton i Hall, 2006).

3. PRIRODNE SASTAVNICE

Ovaj rad primarno se bavi biljnim prirodnim sastavnicama odnosno sekundarnim metabolitima i njihovim utjecajem na hematopoezu i krvne stanice.

Prirodne sastavnice (sekundarni metaboliti) su tvari sintetizirane u sekundarnim reakcijama iz primarnih metabolita. Većina njih ne sudjeluje direktno u rastu i razvoju biljaka. Smatralo se da su biološki nevažne i tokom povijesti su dobivale malo pažnje. Organska kemija je ih bolje istraživati 50-ih godina 19. stoljeća. Istraživanja prirodnih sastavnica nisu bila primarno u znanstvene svrhe nego su se radila zbog njihove široke uporabe (boje, polimeri, vlakna, ljepilo, ulja, vosak, mirisi, začin i lijekovi). Danas ove tvari dobivaju puno pažnje i većina istraživanja je u svrhu dobivanja lijekova (Tablica 2), antibiotika, insekticida i herbicida (Buchanan, 2000).

Tablica 2. neki farmaceutski pripravci dobiveni iz biljnih izvora.*

Naziv biljke	Medicinska upotreba	Aktivne sastavnice
<i>Adhatoda vasica</i>	Suprimira kašljanje	Bromhexine (Bisolvon)
<i>Catharanthus roseus</i>	Kemoterapija	Vincristine (Oncovin)
<i>Condrodendron tomentosum</i>	Mišićni relaksator	D-Tubocurarine
<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Eretilna disfunkcija	Yohimbine
<i>Convolvulus scammonia</i>	Purgativ	Scammonin
<i>Podophyllum peltatum</i>	Kemoterapija	Podophyllotoxin (Eposin)
<i>Cinchona</i>	Anti-malarijski antipiretik	Quinine
<i>Camptotheca acuminata</i>	Kemoterapija	Camptothecin (Hycamtin)
<i>Colchicum autumnale</i>	Kemoterapija kosti	Colchicines (ColBenemid)
<i>Taxus brevifolia</i>	Kemoterapija	Paclitaxel (Taxol)
<i>Cannabis sativa</i>	Protiv povraćanja, povećava apetit	Tetrahydrocannabinol (Marinol)
<i>Papaver</i>	Analgetik	Morphine
<i>Salix alba</i>	Analgetik, antipiretik	Acetylsalicylic acid Aspirin
<i>Rauvolfia serpentina</i>	Antipsihotik na hipertenziju	Reserpine (Serpasil)
<i>Digitalis purpurea</i>	Protiv aritmije	Digitoxin
<i>Ephedra sinica</i>	Stimulans, bronhodilatator, odgođiva	Ephedrine
<i>Artemisia annua</i>	Anti-malarijski	Artemisinin
<i>Mandragora</i>	Muškinja	Scopolamine

*Preuzeto od Holderness i sur. 2008

Primarni i sekundarni metaboliti se ne mogu razlikovati na temelju prekursorskih molekula, kemijske strukture ili biosinteze nego se razlikuju prema funkciji (Buchanan, 2000). Prema toj podjeli primarni metaboliti sudjeluju u brojnim metaboli kim procesima bitnim za prehranu i rast, a sekundarni metaboliti (prirodne sastavnice) sudjeluju u me ureakciji izme u biljke i okoliša. Sekundarni metaboliti se razlikuju i po svojoj ograni enoj raspodjeli u biljnom carstvu. esto su prisutni samo u jednoj biljnoj vrsti ili skupini taksonomski srodnih vrsta (Pevalek-Kozlina, 2003).

Ovisno o biosintezi biljne prirodne sastavnice se mogu podijeliti u tri velike skupine: terpeni, spojevi koji sadrže dušik (alkaloidi) i fenolni spojevi.

3.1 TERPENI

Terpeni ili terpenoidi su najve a skupina sekundarnih tvari. Netopivi su u vodi, a sintetiziraju se iz izopentenskih jedinica koje sadrže 5 C-atoma. Osnovni strukturni elementi terpena neki se put nazivaju i izoprenskim jedinicama jer se terpeni pri visokim temperaturama mogu razgraditi do izoprena (C_5H_8). Terpeni se razvrstavaju na osnovi broja jedinica od pet C-atoma pa prema tome razlikujemo: monoterpeni (dvije C_5 jedinice – 10 C-atoma), seskviterpeni (tri C_5 jedinice – 15 C-atoma), diterpeni (etiri C_5 jedinice – 20 C-atoma), triterpeni (šest C_5 jedinice – 30 C-atoma), tetraterpeni (osam C_5 jedinice – 40 C-atoma) i politerpenoidi koji imaju $(C)_n$ jedinica ($n > 20$). Biosinteza terpena po inje od acetil-CoA i ide putem mevalonske kiseline (Pevalek-Kozlina, 2003).

Monoterpeni – mnogi od njih su otrovni za kukce, npr. piretroid, - i β -pinen, limonen i mircen. Mentol i limonen djeluju odbijaju e na mnoge kukce, a u mješavini sa seskviterpenima daju esencijalna ulja. Esencijalna ulja se mogu ekstrahirati iz biljnog materijala, a koriste se u prehrambenoj industriji i proizvodnji parfema (Pevalek-Kozlina, 2003).

Seskviterpeni – kao antiherbivorni agensi su poznati seskviterpenski laktioni, npr. kostunolid. Oni djeluju odbijaju e i na kukce i na sisavce, a ljudima imaju gorak okus. U ovu skupinu se ubraja i gosipol koji skupa s drugim seskviterpenima ima ulogu u obrani protiv gljivi nih i bakterijskih patogena. Kod ljudi gosipol djeluje kao muški kontraceptiv (Pevalek-Kozlina, 2003).

Diterpeni – mnogi djeluju kao herbivorni otrovi. Poznata je biljna smola koja sadrži značajne količine diterpena abietinske kiseline. Neke vrste mlječi iako proizvode diterpenske estere forbol i druge spojeve koji iritiraju kožu i djeluju otrovno na sisavce. Diterpeni poput forbola važni su kao model promotora u istraživanju procesa karcinogeneze u životinja. Taksol, diterpen iz tise inhibira rast zloćudnih tumora, posebice raka dojke (Pevalek-Kozlina, 2003).

Triterpeni – u njih se ubrajaju steroidi od kojih su mnogi modificirani, pa sadrže manje od 30 C-atoma. Fitoekdisoni imaju strukturu sličnu onoj hormona presvlačenja u kukaca pa mogu prekinuti ciklus presvlačenja i time ubijaju kukce. Limonoidi su gorke tvari prisutne u plodovima citrusa, otrovne za kukce. Najpoznatiji limonoid je azadirachtin koji je slabotoksičan za sisavce. Kardenolidi su glikozidi koji sadrže jednu ili više molekula šećera. Imaju gorak okus i ekstremno su otrovni za više životinje. U ljudi ima slučajeva oštećenja srca jer djeluje na Na^+/K^+ -pumpu. Saponini su steroidni i triterpenski glikozidi. Njihova toksičnost rezultat je oštećenja membrane i hemolize eritrocita. Jamogenin služi kao prirodni spoj u sintezi spojeva sličnih progesteronu u proizvodnji kontracepcijskih pilula (Pevalek-Kozlina, 2003).

Politerpeni – najpoznatiji politerpen je guma. Uloga gume je dvostruka: zaštita u obliku mehanizma za zacjeljivanje oštećenja i obrambena u obliku zaštite od herbivora i mikroorganizama (Pevalek-Kozlina, 2003).

Danas se sve više bavi transgenom proizvodnjom terpena uz pomoć koje bi se mogla ubrzati brzina sporih biosintetskih koraka i time povećati prinos esencijalnih ulja, biljnih lijekova, insekticida i široki spektar industrijskih posrednika koji su ekonomski neisplativi uobičajenom kemijskom sintezom (Buchanan, 2000).




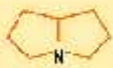



3.2 TVARI KOJE SADRŽE DUŠIK

Brojne prirodne sastavnice koje sadrže dušik, npr. alkaloidi i cijanogeni glikozidi, osobito su zanimljive zbog toga što su u većim količinama otrovni za čovjeka, a u malim količinama se koriste u medicini. Većina sekundarnih metabolita koji sadrže dušik sintetizira se iz aminokiselina (Pevalek-Kozlina, 2003).

ALKALOIDI

Alkaloidi su organske tvari koje sadrže dušik. Danas ih je poznato više od 6500. Atom dušika je u alkaloidima obično dio heterocikličkog prstena koji sadrži i atome ugljika i atome dušika. Većina ih je alkalna, pozitivno su nabijeni i topivi u vodi. Poznat je vrlo velik broj biljnih alkaloida i njihovi su putevi biosinteze različiti. Polazne tvari su većinom aromatske aminokiseline tirozin i triptofan, te alifatske aminokiseline lizin, ornitin i aspartinska kiselina (Tablica 3.) (Pevalek-Kozlina, 2003).

Tablica 3. Glavni tipovi alkaloida i njihovi prekursori.*

TIP ALKALOIDA	STRUKTURA	PREKURSOR	PRIMER	BILJKE KOJE IH SADRŽE
Pirolidin		Ornitin	Nikotin	Solanaceae
Tropen		Ornitin	Atropin, kokain	Solanaceae Convolvulaceae
Piperidin		Lizin	Koniin	Piperaceae Araliaceae Campanulaceae
Pirolizidin		Ornitin	Retrozin	Asteraceae
Kinolizidin		Lizin	Lupinin	Fabaceae Lythraceae
Izokinolin		Tirozin	Kodein, morfin	Ranunculaceae Papaveraceae
Indol		Triptofan	Psilocibin, rezerpin, strihnin	Convolvulaceae Apocynaceae Loganiaceae Rubiaceae

*preuzeto iz Pevalek-Kozlina, 2003

Većina alkaloida je otrovna za herbivorne organizme, pa zbog toga mogu djelovati obrambeno protiv predatora, osobito sisavaca. Neki alkaloidi, poput stricina, atropina i koniina, u većini su slučajeva otrovni za ljude, a neki se, primjerice morfin, kodein, atropin i efedrin u manjim dozama uspješno koriste u farmakologiji. Ostali alkaloidi, uključujući i kokain, nikotin i kofein koriste se kao stimulatori ili sedativi. Na staničnoj razini na djelovanje alkaloida je različito. Mnogi se vežu na životne receptore i djeluju na neurotransmisiju, dok drugi djeluju na membranski transport, sintezu proteina ili aktivnost enzima (Pevalek-Kozlina, 2003). Tryptanthrin (6,12-dihidro-6,12-dioksoindolo-(2,1-b)-quinazoline) je slabiji alkaloid izoliran iz sušenog korijena medicinske indigo biljke (Ban-Lan-Gen). On pokazuje različite biološke i farmakološke aktivnosti, uključujući i antimikrobnu, protuupalnu, imunomodulacijsku i antitumorsku aktivnost. Istraživanja pokazuju da tryptanthrin ima antiproliferativni učinak na mišje stanice mijelomonocitne leukemije (WHEI-3B) tako što uzrokuje zaustavljanje staničnog ciklusa i inducira diferencijaciju stanica (Chan i sur. 2009). Istraživanja pokazuju da *in vivo* izlaganje dimu cigareta te *in vitro* obrada dugoročnih kultura koštane srži s nikotinom, glavnim sastojkom dima cigareta, rezultira inhibicijom hematopoeze. Mogući uzrok ovom učinku je nikotin koji ne inhibira proliferaciju hematopoetskih progenitorskih stanica koštane srži već mijenja funkciju strome koštane srži (Khalidoyanidi i sur. 2001). Izlaganje nikotinu inducira ekstramedularnu hematopoezu u slezeni, a u isto vrijeme inhibira stvaranje progenitora određenih linija, pogotovo progenitora eozinofila (CFU-Eos) u koštanoj srži miša. Nikotin mijenja mogućnost migracije hematopoetskih progenitorskih stanica kroz endotelne stanice koštane srži, vjerojatno zbog snižene ekspresije β_2 integrina, molekule koja ima ulogu u kretanju progenitorskih stanica i time olakšava njihovu migraciju u druge organe što vodi njihovom zametanju i proliferaciji na ekstramedularnim mjestima (Pandit i sur. 2006).

CIJANOGENI GLIKOZIDI

Cijanogeni glikozidi u dvostupnjevitom, enzimom kataliziranom procesu otpuštaju cijanovodik (HCN). Budući da su enzim i glikozidi prostorno odvojeni, ne razgrađuju se u intaktnim biljkama. Predstavljaju zaštitu od kukaca i drugih herbivornih organizama (Pevalek-Kozlina, 2003).

3.3 FENOLNI SPOJEVI

Fenoli su spojevi koji imaju fenolnu, tj. hidroksilnu skupinu na aromatskom prstenu. Isto se nalaze otopljeni u vakuoli u obliku glikozida ili estera šećera. Biljni fenoli su heterogena skupina spojeva, od kojih su neki topljivi samo u organskim otapalima, neki u vodi, a neki su veliki, netopljivi polimeri. Mogu se sintetizirati na različite načine. Dva najvažnija puta biosinteze uključuju put šikimatske kiseline koji sudjeluje u biosintezi većine biljnih fenola i put jabučne kiseline koji je značajan kod gljiva i bakterija. Većina sekundarnih fenolnih tvari nastaje iz fenilalanina i tirozina (Pevalek-Kozlina, 2003).

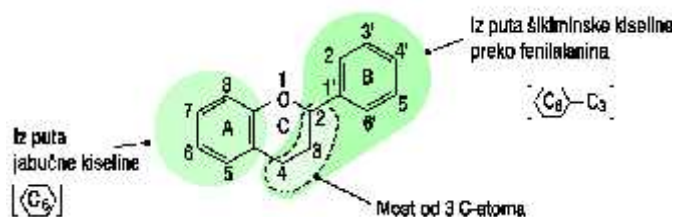
U jednostavne fenolne spojeve prisutne u biljkama se ubrajaju: jednostavni fenilpropani, npr. *trans*-cimetna, kavina i ferulinska kiselina; fenilpropanski laktoni (ciklički esteri) ili kumarini, npr. umbeliferon i psolaren; i derivati benzojeve kiseline koji nastaju iz fenilpropanoida otkidanjem ulomka s dva C-atoma od bočnog lanca. Mnogi od ovih spojeva imaju važnu ulogu u biljkama u smislu obrane od herbivornih kukaca i gljiva (Pevalek-Kozlina, 2003). Kapsaicin (*trans*-8-metil-*N*-vanilil-6-nonenamide) je glavni fenolni ljuti sastojak ljutih paprika roda *Capsicum*. Kapsaicin utišava transkripciju citokina, GM-CSF, INF- γ i IL-2. Također ubrzava otpuštanje kalcitonin gen-vezanog peptida (CGRP) i spoja P koja stimulira formiranje CFU-GM. Kapsaicin može djelovati kao induktor eritropoeze u koštanoj srži. Obrada stanica koštane srži miša s kapsaicinom je ubrzalo formiranje BFU-E kolonija i s njim eritroidni biljeg EpoR (bitan za proliferaciju, diferencijaciju i opstanak eritroidnih progenitorskih stanica). Moguće djelovanje kapsaicina na usmjeravanje eritroidne linije je preko regulacije ekspresije transkripcijskih faktora GATA-1 (stimulira megakariocitnu/eritroidnu liniju, a istodobno inhibira granulocitno/monocitnu liniju) i NF-E2 (Lee i sur. 2007).

LIGNIN

Lignin je visoko razgranjen polimer fenilpropanskih skupina. Nakon celuloze, to je najobilnija organska tvar prisutna u biljkama. Sastavni je dio stanične stijenke i vrlo ga je teško ekstrahirati iz biljnog materijala. Nastaje dehidratacijskom polimerizacijom triju fenilpropanskih alkohola – koniferola, kumarila i sinapila (Pevalek-Kozlina, 2003).

FLAVONOIDI

Flavonoidi su jedna od najvećih skupina biljnih fenola. Osnovni kostur flavonoida sadrži 15 C-atoma raspoređenih u dva aromatska prstena međusobno povezana s tri C-atoma. Takva struktura rezultat je dva različita biosintetskog puta (Slika 2.) (Pevalek-Kozlina, 2003).



Slika 2. Ugljoni kostur flavonoida (preuzeto iz Pevalek-Kozlina, 2003)

Flavonoidi se klasificiraju prvenstveno na osnovi stupnja oksidacije mosta od tri C-atoma na antocijanine, flavone, flavonole i izoflavone. Osnovni kostur flavonoida može imati brojne supstituente: hidroksilne skupine i šećere koji povećavaju topivost flavonoida u vodi, metil eteri ili modificirane izopentenilne jedinice koje čine flavonoide lipofilnijima i drugi (Pevalek-Kozlina, 2003).

Flavonoidi se proučavaju i u svrhe zaštite zdravlja i farmakološke upotrebe. Analizirani su kao modulatori imunog i upalnog odgovora, njihov utjecaj na funkciju glatkih mišića, i kao antitumorski, antiviralni i antitoksični agensi. Trenutačno je veliki interes usmjeren na upotrebu izoflavonoida za prevenciju raka. Konzumacija prehrambenih izoflavonoida daidzeina i genistein, koji se nalaze u soji, znatno smanjuje rizik od raka dojke i prostate (Buchanan, 2000). Flavopiridol je novi flavonoid sa snažnom antiproliferativnom aktivnošću u in vivo i in vitro. Inhibira ciklin-ovisne kinaze (CDK) 1, 2 i 4. On inducira programiranu staničnu smrt (apoptozu) u različitim hematopoetskim staničnim linijama dosad istraženih (Parker i sur. 1998).

Antocijanini su obojeni flavonoidi. Prisutni su u cvjetovima i plodovima, pomažu primamljivanju životinja za oprašivanje i rasprostranjivanje sjemenaka. Odgovorni su za većinu crvene, ružičaste i plave boje u biljkama (Pevalek-Kozlina, 2003).

Flavoni i flavonoli su dvije glavne skupine biljnih flavonoida. Apsorbiraju svjetlost kraćih valnih duljina nego antocijan i zato nisu vidljivi ljudskom oku, ali ih kukci, npr. pčele, mogu vidjeti. Flavoni i flavonoli nisu ograničeni samo na cvjetove, nego su prisutni i u listovima svih zelenih biljaka. Ove dvije skupine flavonoida nakupljaju se u epidermi listova

i stabilje i štite biljku od UV-B zračenja. Oni apsorbiraju u UV-B području spektra, a propuštaju fotosintetski aktivne valne duljine (Pevalek-Kozlina, 2003).

Izoflavonoidi su skupina flavonoida s izmijenjenim položajem prstena B. Većinom su prisutni u mahunarkama, a imaju više uloga. Neki od njih, npr. rotenoidi, imaju snažnu insekticidnu aktivnost, dok drugi imaju antiestrogeni učinak koji uzrokuje neplodnost sisavaca (Pevalek-Kozlina, 2003). Izoflavon aglikoni (isoflavone aglycones – IFAs) su vrlo bioaktivni zbog neometane crijevne apsorpcije. Oralni unos IFA (najviše genistein i daidzein) u kombinaciji s razgranatima -glukanima iz *Sparassis srispa* (SCG) značajno povećava broj bijelih krvnih stanica, te povećava težinu slezene. Kombinacija IFA i SCG povećava broj monocita i granulocita u slezeni (Harada i sur. 2005). Genistein (4', 5', 7' – trihidroksi-izoglavone) je prirodna sastavnica koja se nalazi u soji, jedan je od najvažnijih fitoestrogena. Istraživanje je pokazalo da unos genisteina prije zračenja ima učinak na povećano preživljavanje i pospješuje oporavak hematopoeze nakon zračenja. Miševi „zaštićeni“ s genisteinom pokazuju puno veći stupanj oporavaka broja endoCFU i CFU-GM nakon zračenja. Mehanizam stimuliranja hematopoeze uz pomoć genisteina vjerojatno uključuje veću toleranciju matičnih stanica koštane srži na zračenje i time smanjuje smanjenje broja matičnih stanica u koštanoj srži te potiče proliferaciju preživjelih stanica (Zhou i Mi, 2005). Genistein pokazuje estrogeno djelovanje u kosti i koštanoj srži, te regulira B-limfopoezu i sprječava gubitak kosti u estrogen deficitarnim ženkama miša. Dakle, proizvodi soje (genistein) mogu biti korisni u sprječavanju gubitka kosti izazvanog zbog manjka estrogena (Ishimi i sur. 1999).

Posljednjih godina postali su poznati zbog toga što djeluju kao fitoaleksini – antimikrobni spojevi koji se sintetiziraju i nakupljaju u većim količinama nakon bakterijske i gljivične infekcije i ograničavaju širenje patogena (Pevalek-Kozlina, 2003).

Propolis je ime za smolastu tvar koju sakupljaju pčele iz više biljnih izvora. Bogat je biokemijskim sastavnicama, uključuje i mješavinu polifenola, flavonoid aglikona, fenolnu kiselinu i njene estere, fenolne aldehide i ketone, terpene, sterole, vitamine, aminokiseline... Dokazano je da propolis i njegovi sastojci imaju jako antimikrobno djelovanje, djeluju i na viruse, bakterije i gljivice. Također, propolis i neke od njegovih aktivnih sastavnica imaju izrazit citostatički, antikarcinogeni i antitumorski učinak *in vivo* i *in vitro*. Derivat propolisa topiv u vodi (engl. water-soluble derivative of propolis; WSDP) ima stimulativan i regenerativan učinak na hematopoezu i ukazuje na medicinsku upotrebu WSDP-a u liječenju različitih citopenija induciranih zračenjem i/ili kemoterapijom. WSDP djeluje direktno na

hematopoetske stanice koštane srži i slezene te ubrzava njihov rast i diferencijaciju u stanice koje tvore kolonije (Oršoli i sur. 2006).

TANINI

Tanini su biljni fenolni spojevi koji imaju obrambena svojstva. Oni vežu kolagene proteine životinjske kože, povećavaju otpornost na toplinu, vodu i mikrobe. Postoje dvije kategorije tanina: kondenzirani tanini i tanini koji se mogu hidrolizirati. Tanini su općenito otrovi koji značajno reduciraju rast i preživljavanje mnogih herbivora kada se dodaju u njihovu hranu. Većina životinja odvraća se od hranjenja biljkama koje ih sadrže. U ljudi uzrokuju oštar, stežući i osjećaj u ustima jer vežu proteine slinane. Obrambeni učinak tanina pripisuje se upravo njihovoj sposobnosti da vežu proteine. Nezreli plodovi mnogih biljnih vrsta često imaju visok sadržaj tanina (Pevalek-Kozlina, 2003).

Tanini pokazuju široki opseg koristi za zdravlje sisavaca uključujući i antioksidativnu, anti-patogenu, anti-tumorsku aktivnost, kao i imunostimulativni učinak (Tablica 4). Neki tanini imaju pozitivan učinak poput liječenja infekcija urinarnog sustava, koriste se kao kemoterapeutici, i snižavaju krvni tlak. Istraživanja su pokazala da ove prirodne sastavnice imaju i protuupalni i protutumorski učinak. Tanini iz jabuke (engl. non-ripe apple peel polyphenol; APP) i sjemenki grejpa induciraju brzu transkripciju određenih citokina i površinskih receptora u T-limfocita. Oni povećavaju aktivaciju površinskih biljega, osobito IL-2R α , i određen broj citokina uključujući i GM-CSF, IL-8 i IL-2, bez otkrivanja ekspanzije upalnog imunog odgovora karakteriziranog povećanjem stanica i IFN- γ izlučivanja (Holderness i sur. 2008).

Tablica 4. Procijanidini i hidrozabilni tanini te njihov pozitivan učinak na zdravlje.*

Naziv biljke	Način djelovanja	Aktivna komponenta
Vaccinium oxycoccus	Sprečava kolonizaciju bakterija	Procijanicini
Magnolia liliflora	Angiotenzin konvertirajuć i enzim	Procijanidini i hidrozabilni tanini
Kola acuminata	Toksičan za <i>Trypanodoma brucei brucei</i>	Oligomerni procijanidini
Terminalia arjuna	Obnavljanje epitela	Ekstrakt tanina
Woodfordia fruticosa	Inhibitor topoizomerase II	Woodforin C
Vitis vinifera	Vazodilatacija	Procijanidini
Phyllanthus urinaria	Inhibira infekciju <i>Herpes simplex</i> 1 i 2	Geranin
Arbutus unedo	Snižava	Ekstrakt tanina
Vitis vinifera	Pomaže u otklanjanju tumora	procijanidini
Paonia lactiflora	Inhibira dušik oksid sintazu i ciklooksigenaznu aktivnost	1,2,3,4,6-penta-O-galailbeta-D-glukoza

*preuzeto od Holderness i sur. 2008.

3.4 BILJNI PRIPRAVCI

Iscrpak lista *Mentha piperita* (ekstrahirano s dva puta destiliranom vodom) ima antioksidativna i antiperoksidativna svojstva. Predobrada s iscrpkom lista *Mentha piperita* štiti miša od anemije inducirane zračenjem tako što štiti koštanu srž od nastale hematopoetske štete. Oralni unos iscrpka lista *Mentha piperita* prije zračenja umanjuje kromosomsku štetu stanica u koštanoj srži. Također dolazi do povećanja broja stanica u koštanoj srži. Rezultati istraživanja predlažu da je zaštitna uloga iscrpka lista *Mentha piperita* protiv hematopoetske štete u koštanoj srži uzrokovane zračenjem rezultat zadržavanja razine EpO (eritropoetina) kod Swiss albino miša (Samarth, 2007).

Određeni itavi iscrpci, poput borovnice i zelenog čaja, kao i specifične komponente, poput katehina, karnozina i vitamina D, povećavaju proliferaciju stanica ljudske koštane srži *in vitro* ovisno o dozi. Kombinacija iscrpka i pojedinih komponenti imaju veći i postotak utjecaja na proliferaciju nego individualni iscrpci i komponente (Bickford i sur. 2006).

T2, kloroform/metanol iscrpak biljke *Tripterygium wilfordii*, se u Kini koristi mnogo godina kao terapija za autoimune i upalne bolesti. Unatoč mnogim potencijalnim terapijskim pogodnostima T2, postoje mnogi zapisi da je T2 toksičan, među ostalima i za hematopoetski sustav i njegova upotreba je često završavala leukopenijom, trombocitopenijom i aplastičnom anemijom. Testiranja *in vitro* na ljudskim stanicama koštane srži pokazala su da T2 ima snažno inhibitorno djelovanje na stvaranje kolonija koja nije rezultat direktne citotoksičnosti ili povećane apoptoze i ukazuje na funkcionalnu supresiju hematopoeze (Pyatt i sur. 2000).

Kalanchoe brasiliensis (Kb) je medicinska biljka iz porodice Crassulaceae koja se koristi u narodnoj medicini za liječenje upalnih i zaraznih bolesti. Kratkotrajna obrada miša s Kb vodi jakoj i selektivnoj inhibiciji limfopoeze, djelujući na B i T stanične linije bez utjecaja na mijeloidne linije. Slika u inak je uočena i nakon obrade pročišćenom sastavnicom kalanchosine dimetilacetata (KMC) koja je dobivena iz Kb. Analizama je dobiveno da Kb(KMC) inhibira IL-7 ovisne proliferativne stadije, dakle Kb(KMC) možda djeluje na IL-7 signalni put, čime se otvaraju nove terapijske mogućnosti za korištenje *Kalanchoe brasiliensis* (de Paiva i sur. 2008).

4.ZAKLJUČAK

Prirodne sastavnice i njihove funkcije danas se istražuju sve veći intenzitetom. Interes za istraživanjem nije isti znanstveni nego je većinom posljedica njihove široke primjene kao boje, polimeri, vlakna, ljepila, ulja, voskovi, parfemi i lijekovi. Danas se sve više otkrivaju biološka svojstva prirodnih sastavnica te je sve značajnija njihova pozitivna uloga na zdravlje. Sve je više prirodnih sastavnica koja imaju protuupalno, antimikrobno i/ili antitumorsko djelovanje. Istraživanja su usmjerena na otkrivanje aktivnih komponenti biljaka te na one na koji djeluju na organizam. U inak prirodnih sastavnica na hematopoezu je relativno malo istraživano. Danas ljudi sve češće obolijevaju od raznih bolesti krvnih stanica pa se tako sve više istražuje utjecaj biljnih pripravaka i/ili određenih prirodnih sastavnica i na hematopoezu i na broj stanica u perifernoj krvi. Neke prirodne sastavnice imaju pozitivan učinak na hematopoetske stanice i stimuliraju njihovu proliferaciju i diferencijaciju dok druge djeluju inhibitory ili na hematopoetske stanice ili na njihov mikrookoliš čime usporavaju diferencijaciju i/ili uzrokuju apoptozu stanica.

5.LITERATURA

Bickford PC, Tan J, Shytle RD, Sanberg CD, El-Badri N, Sanberg PR. (2006) Nutraceuticals Synergistically Promote Proliferation of Human Stem Cells. *Stem Cells and Development* 15: 118-123.

Buchanan B, Gruissem W, Jones R. (2000) *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. American Society of Plant Physiologists.

Chan HL, Yip HY, Mak NK, Leung KN. (2009) Modulatory Effects and Action Mechanisms of Tryptanthrin on Murine Leukemia Cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 6(5):335-342.

de Pavia LS, Nobrega A, De Melo GO, Hayashi EA, Carvalho V, Rodrigues e Silva PM, Bellio M, Teixeira GP, Rumjanek V, Costa SS, Koatz VLG. (2008) Selektive blockade of lymphopoiesis induced by kalanchosine dimaleate: inhibition of IL-7-dependent proliferation. *Journal of Leukocyte Biology* 83:1038-1048.

Guyton AC and Hall JE. (2006) *Textbook of Medical Physiology*. 11thed. Elsevier Saunders. Philadelphia.

Harada T, Masuda S, Arii M, Adachi Y, Nakajima M, Yadomae T, Ohno N. (2005) Soy Isoflavone Aglycone Modulates A Hematopoietic Response in Combination with Soluble - Glucan: SCG. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 28(12):2342-2345.

Holderness J, Hedges JF, Daughenbaugh K, Kimmel E, Graff J, Freedman B, Jutila MA. (2008) Response of T cells to plant-derived tannins. *Critical Review in Immunology*. 28(5):377-402.

Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. (1999) Selective Effects of Genistein, a Soybean Isoflavone on B-Lymphopoiesis and Bone Loss Caused by Estrogen Deficiency. *Endocrinology*. 140:1893-1900.

Khalidoyanidi S, Sikora L, Orlovskaya I, Matrosova V, Kozlov V, Sriramaraio P. (2001) Correlation between nicotine-induced inhibition of hematopoiesis and decreased CD44 expression on bone marrow stromal cells. *Blood*. 98:303-312.

Krause Ds. (2002) Regulation of hematopoietic stem cell fate. *Oncogene*. 21:3262-3269.

Kuby J. (2007) *Immunology*. 6thed. W.H.Freeman and company, New York.

Lee SA, Ryu YS, Choi HI, Han IS. (2007) Capsaicin promotes the development of burst-forming units-erythroid (BFU-E) from mouse bone marrow cells. *Experimental and Molecular Medicine*. 39(3): 278-283.

Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R (2007) *Modern Hematology: Biology and Clinical Management*. 2nded. Humana Press, Totowa, New Jersey.

Oršoli N.(2009) Osnove imunosne reakcije.

Oršoli N, Tadi Z, Benkovi V, Horvat A, Lisi i D, Baši I. (2006) Stimulation of hematopoiesis ba water-soluble derivative of propolis in mice. *Pharmacologyonline*. 3:698-705.

Pandit TS, Sikora L, Muralidhar G, Rao SP, Sriramaraao P. (2006) Sustained Exposure to Nicotine Leads to Extramedullary Hematopoiesis in the Spleen. *Stem Cell*. 24:2373-2381.

Parker BW, Kur G, Nieves-Neira W, Taimi M, Kohlhagen G, Shimizu T, Losiewicz MD, Pommier Y, Sausiville EA, Senderowicz AM. (1998) Early Induction of Apoptosis in Hematopoietic Cell Lines After Exposure to Flavopiridol. *Blood*. 91(2):458-465.

Pevalek-Kozlina B.(2006) Fiziologija bilja. 1.izdanje. Zagreb, Hrvatska.

Pyatt DW, Yang Y, Mehos B, Le A, Stillman W, Irons RD. (2000) Hematotoxicity of the Chinese Herbal Medicine *Tripterygium wilfordii* Hook F in CD34-Positive Human Bone Marrow Cells. *Molecular Pharmacology*. 57:512-518.

Roitt IM, Brustoff J, Male DK. (1996) Immunology. 4thed. Mosby, London, UK.

Samarth RM. (2007) Protection Against Radiation Induced Hematopoietic Damage inBone Marrow of Swiss Albino Mice by *Mentha piperita* (Linn). *Journal of Radiation Research*. 48:523-528.

Zhou Y and Mi MT. (2005) Genistein Stimulates Hematopoiesis and Increases Survival in Irradiated Mice. *Journal of Radiation Research*. 46:425-433.

6.SAŽETAK

Prirodne sastavnice (sekundarni biljni metaboliti) su tvari sintetizirane u sekundarnim reakcijama iz primarnih metabolita. Danas se sve više istražuju njihova svojstva i sve smo više upoznati s njihovim utjecajem na ljudsko zdravlje. U ovom radu izložen je kratak pregled procesa hematopoeze, krvnih stanica i prirodnih sastavnica te njihovog utjecaja na zdravlje i hematopoezu. Mnogi biljni pripravci kao i pojedine biljne sastavnice imaju antimikrobno, protuupalno te antitumorsko djelovanje te se njihova svojstva sve više istražuju u svrhu zaštite ljudskog zdravlja. Utjecaj prirodnih sastavnica na hematopoezu je uglavnom stimulativan, iako postoje i neke prirodne sastavnice koje inhibiraju razvoj određene hematopoetske linije. Također je pokazano da štite stanice koštane srži od zračenja te djeluju stimulativno na oporavak nakon kemoterapije.

7.SUMMARY

Natural products (plant secondary metabolites) are substances derived from primary metabolites in secondary reactions. Now their chemical properties are being increasingly investigated and we become more and more aware of their impact on human health. This paper represent a brief review of hematopoiesis, blood cells and natural products and their effect on health and hematopoiesis. Many plant extracts and natural products have antimicrobial, anti-inflammatory and antitumor effect thus their properties are increasingly invesigated for the purpose of protecting human health. Effects of natural products on hematopoiesis is mainly stimulatory, although some natural products have inhibitory effect on development of specific hematopoietic lineage. It has been also proved that they have an protective and stimulative effect on bone marrow cells in case of radiation.